

JP00/4166 日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

23.06.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1999年 6月23日

REC'D 11 AUG 2000

出願番号  
Application Number:

平成11年特許願第177549号

WIPO PCT

出願人  
Applicant(s):

塩野義製薬株式会社

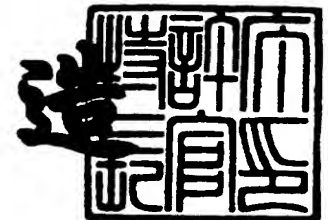
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 7月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3058418

【書類名】 特許願  
【整理番号】 J199137130  
【提出日】 平成11年 6月23日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 38/17 ACV  
【発明者】

【住所又は居所】 宮崎県宮崎市大字恒久 9 4 0 バンベールハウス A - 4  
0 1 号

【氏名】 柳田 俊彦

【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100078282

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 秀策

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001878

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710842

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 膀胱平滑筋の受動的伸展を促進するための組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アドレノメデュリンを含有する、膀胱平滑筋の受動的伸展を促進するための組成物。

【請求項 2】 排尿障害を改善するために用いられる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】 前記排尿障害が、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、および溢流性尿失禁からなる群より選択される尿失禁である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】 前記アドレノメデュリンが、

(a) 配列表の配列番号 2 の 1 3 位の S e r から 5 2 位の T y r までのアミノ酸配列を有するペプチド、または、

(b) アミノ酸配列 (a) において 1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチドである、

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】 前記アドレノメデュリンが、

(c) 配列表の配列番号 2 の 1 位の T y r から 5 2 位の T y r までのアミノ酸配列を有するペプチド、または、

(d) アミノ酸配列 (c) において 1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチドである、

請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】 前記アドレノメデュリンが、

(e) 配列表の配列番号 2 の - 7 3 位の A l a から 5 2 位の T y r までのアミノ酸配列を有するペプチド、または、

(f) アミノ酸配列 (e) において 1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチドである、

請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】 前記アドレノメデュリンが、(g) 配列表の配列番号 2 の 94 位の Met から 91 位の Leu までのアミノ酸配列を有するペプチド、または、

(h) アミノ酸配列 (g) において 1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチドである、

請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】 前記アドレノメデュリンの C 末端がアミド化されている、請求項 1 および 4～7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】 前記アドレノメデュリンの C 末端に Gly が付加されている、請求項 1 および 4～7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】 前記アドレノメデュリンにおいて、配列表の配列番号 2 の 16 位の Cys と 21 位の Cys とが、架橋されている、請求項 1 および 4～7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】 前記架橋が、ジスルフィド結合である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】 前記架橋が、 $-CH_2-CH_2-$  結合である、請求項 10 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アドレノメデュリンを含有する、膀胱平滑筋の伸展促進用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

尿失禁はよくある状態であり、極めて重篤なために、患者を当惑させ、困難に陥れ無力にすることが多い。信頼性があり、安全な尿失禁の治療方法が深刻に求められていることは明らかである。現在のところ、その必要性は適切には満たさ

れていない。

【0003】

尿失禁とは、蓄尿期に不随意に尿が漏れ出す状態で、膀胱と尿道のどちらか、または両方に機能的もしくは器質的な異常があると生じる。尿失禁は、膀胱平滑筋が不随意に収縮して膀胱内圧が上昇した場合、あるいは尿道括約筋と尿道周囲支持組織によって形成される尿道閉鎖圧が正常な膀胱内圧を跳ね返すには弱すぎる場合に起きる。尿失禁は、病態によっていくつかのタイプに分けられる。大別すると、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、溢流性尿失禁（低コンプライアンス型膀胱）、腹圧性尿失禁、全尿失禁、および夜間遺尿に分けられる。

【0004】

切迫性尿失禁は、強い尿意に伴って不随意に尿が漏れる状態で、尿意を感じてトイレに行くまでに我慢ができずに漏らしてしまう症状である。運動性のものと知覚性のものとに分けられる。運動性のものは、排尿反射の抑制経路の障害や、促進経路の亢進によっておこり、代表的なものは脳血管障害や脳腫瘍などの病変による神経因性膀胱である。知覚性のものの代表例は、膀胱炎、尿道炎である。

【0005】

反射性尿失禁は、通常の尿意を伴わずに膀胱がある程度充満すると反射的に膀胱が収縮し、不随意に尿が漏れてしまう状態である。仙髄の排尿中枢よりも上位の脊髄損傷による神経因性膀胱や、乳幼児の失禁などを含む。

【0006】

溢流性尿失禁は、十分な尿の排出ができないため、尿が膀胱に過度に充満し、少量ずつ漏出する状態である。末梢神経損傷による神経因性膀胱（低コンプライアンス型膀胱）や、前立腺肥大症やガンなどによる下部尿路通過障害などを含む。

【0007】

腹圧性尿失禁は、くしゃみや咳などで力んだ時、笑った時、走った時など、急に腹圧が上昇した時、膀胱が収縮していないのに尿が漏れる症状である。腹圧の上昇により膀胱内圧も上昇するが、それが尿道閉鎖圧を超えると尿が漏れる。女性に多く、出産や加齢に伴い尿道周囲支持組織の脆弱化が進み、十分な尿道閉鎖

圧を生じることができないために起きることが多い。

【0008】

全尿失禁は、尿道括約筋機能不全の状態であり、腹圧上昇の有無にかかわらず、常に尿道から尿が漏れてくる状態である。骨盤外傷や前立腺手術などによる尿道括約筋損傷が原因で生じる。

【0009】

夜間遺尿は、夜尿症ともいい、排尿習慣が確立する4歳以上で、尿路や神経系に器質的な異常がなく、覚醒中には正常な排尿ができて尿失禁がないのに、就寝中に無意識に尿を漏らしてしまう状態である。排尿反射に対する中枢神経系の抑制機構が未熟なために生じる。

【0010】

現在、(1)膀胱の過活動性を有し、不随意的な排尿によって尿失禁をきたす神経因性膀胱の患者、(2)異常な膀胱収縮はないが、蓄尿にともなって、じわじわと膀胱内圧が上昇してしまう低コンプライアンス型の膀胱を持つ神経因性膀胱の患者、および(3)頻尿を主訴とする患者の一部、等のような蓄尿障害を示す疾患の処置においては、一般的に抗コリン剤が用いられている。しかし、臨床的には、実際に抗コリン剤を使用すると、その蓄尿障害に対する有効性とはうらはらに、排尿時の膀胱収縮までも抑えてしまうため、排尿障害が増悪し、残尿の増加や尿閉などの副作用が問題になることが多い。

【0011】

このように、尿失禁は明らかに今日の主要な疾患の1つであるものの、現在の治療方法は決して満足できるものではなく、新規な尿失禁治療薬が望まれている。本明細書中では、「排尿障害」とは、尿失禁などの正常でない排尿状態のうち、膀胱平滑筋の伸展が不十分であることに起因するものをいう。排尿障害の例としては、尿失禁（例えば、切迫性尿失禁）の他に、頻尿、夜間頻尿が挙げられる。膀胱平滑筋の伸展を促進し得る薬剤があれば、蓄尿期の膀胱平滑筋が伸展して膀胱内圧を低下させるのに役立つため、尿失禁治療薬として、および排尿に関連する他の症状を処置するための薬として有用であると考えられる。

【0012】

アドレノメデュリンは、血管拡張作用を有することが知られていた。例えば、Nakamuraら, Jpn. J. Pharmacol. 67, 259-262 (1995) の図1では、収縮した腸間膜動脈は、アドレノメデュリンの添加によって、濃度依存的に拡張することが報告されている。しかし、血管拡張と膀胱筋の受動的伸展とを同一視することはできない。例えば、Nishimuraら, British J. Pharmacology, 120, 193-200 (1997) の図6では、膀胱にアドレノメデュリンを添加しても膀胱が収縮も伸展（能動的伸展）もしないことが記載されている。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記問題点の解決を意図するものであり、膀胱平滑筋の受動的伸展を促進する新規な薬剤を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、もともと血圧降下作用を有するペプチドとして同定されたアドレノメデュリンが、直接、膀胱平滑筋を伸展させないが、蓄尿による膀胱壁の受動的な伸展を促進する作用、すなわち膀胱平滑筋の伸展促進作用を有することを見出し、これに基づいて本発明を完成させた。

【0015】

アドレノメデュリンは、アセチルコリンによる膀胱の収縮（つまり、排尿時の膀胱収縮）を抑制しないので、排尿時の膀胱収縮を抑制することなく蓄尿障害のみを改善するための、実質的に副作用を伴わない治療薬が提供され得る。

【0016】

本発明の膀胱平滑筋の伸展促進用組成物は、アドレノメデュリンを含有する。本発明の組成物は、排尿障害を改善するために用いられ得る。排尿障害は、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、および溢流性尿失禁からなる群より選択される尿失禁であり得る。

【0017】

1つの実施態様において、上記アドレノメデュリンは、以下のいずれかのペプ

チドであり得る：(a) 配列表の配列番号2の13位のSerから52位のTyrまでのアミノ酸配列を有するペプチド；(b) アミノ酸配列(a)において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチド；(c) 配列表の配列番号2の1位のTyrから52位のTyrまでのアミノ酸配列を有するペプチド；(d) アミノ酸配列(c)において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱伸展作用を有するペプチド；(e) 配列表の配列番号2の-73位のAlaから52位のTyrまでのアミノ酸配列を有するペプチド；(f) アミノ酸配列(e)において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチド；(g) 配列表の配列番号2の-94位のMetから91位のLeuまでのアミノ酸配列を有するペプチド；または、(h) アミノ酸配列(g)において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチド。

【0018】

他の実施態様では、上記アドレノメデュリンのC末端は、アミド化されるか、またはGlyが付加され得る。

【0019】

他の実施態様では、上記アドレノメデュリンにおいて、配列表の配列番号2の16位のCysと21位のCysとが架橋され得る。上記架橋は、ジスルフィド結合または $-CH_2-CH_2-$ 結合であり得る。

【0020】

【発明の実施の形態】

本発明の実施においては、特に指示されない限り、当該分野で公知であるタンパク質の分離および分析法、組換えDNA技術、およびアッセイ方法が採用され得る。

【0021】

I. 定義

以下に、本発明を説明する上で用いられる用語を説明する。



## 【0022】

アドレノメデュリンは、当初、血圧降下作用を有するペプチドとしてヒト褐色細胞腫から単離されたペプチドである。本発明において、用語「アドレノメデュリン」は、この特定のペプチドに限定されず、このペプチドに対してアミノ酸配列における実質的な相同性を有するペプチドもまた含んでいう。相同なペプチドの例として、種変異体、および対立遺伝子変異体がある。ヒト由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号2の1位のTyrから52位のTyrまでのアミノ酸配列を含む。（配列表の配列番号2の-94位のMetから91位のLeuまでのアミノ酸配列からなるペプチドは、プレプロアドレノメデュリンと考えられる。シグナルペプチドがプロセシングされた配列表の配列番号2の-73位のAlaから91位のLeuまでのアミノ酸配列からなるペプチドは、プロアドレノメデュリンと考えられる。配列表の配列番号2の13位のSerから52位のTyrまでのアミノ酸配列からなるペプチドは、血圧降下作用が確認されたアドレノメデュリンフラグメントである。これらのいずれの形態も、本発明において使用され得る。）ヒト由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号1の447位のTから602位のCまでのポリヌクレオチド配列によりコードされ得る。

## 【0023】

ブタ由来のアドレノメデュリンの場合、配列表の配列番号4の1位のTyrから52位のTyrまでのアミノ酸配列を含む。ブタ由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号3の430位のTから585位のCまでのポリヌクレオチド配列によりコードされ得る。ラット由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号6の1位のTyrから50位のTyrまでのアミノ酸配列を含む。ラット由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号5の433位のTから582位のTまでのポリヌクレオチド配列によりコードされ得る。

## 【0024】

ヒトの疾患または治療の目的において、ヒト由来のペプチドが好ましいことは明らかである。しかし、他の哺乳動物由来の相同なペプチドもまた目的に応じて使用可能である。さらに、他の哺乳動物由来のペプチドとの比較は、ヒト由来のペプチドの所望の活性が保持された改変体を得るうえで重要である。

## 【0025】

本発明に用いられるアドレノメデュリンは、上記の配列によって必ずしも限定されることはなく、これらの配列に対して、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を有し、かつ所望の活性が保持された相同なペプチドも対象として含まれる。

## 【0026】

アミノ酸の保存的置換は、相同なペプチドを得るための好ましい手段のひとつである。保存的置換は、代表的には以下のグループ内での置換を包含する：グリシン、アラニン；バリン、イソロイシン、ロイシン；アスパラギン酸、グルタミン酸；アスパラギン、グルタミン；セリン、トレオニン；リジン、アルギニン；およびフェニルアラニン、チロシン。

## 【0027】

2つのアミノ酸配列の間の相同性は、必要であればギャップを導入して、残基の適合を最適化することにより決定される。ヒトのアドレノメデュリンに実質的なアミノ酸配列相同性を有するペプチドは、ヒトのアドレノメデュリンのアミノ酸配列と、代表的には少なくとも約60%、好ましくは少なくとも約70%、そしてより好ましくは少なくとも約80%の相同性を有し、そして特に好ましい実施態様では、少なくとも約90%以上の相同性を有する。相同性決定のためのソフトウェアは、容易に入手可能である。

## 【0028】

本発明においては、定義上、下記の実施例1と実質的に同一の条件で測定したとき、膀胱の伸長度が実施例1の実験区に示された値の約80%以上、好ましくは約90%以上であるとき、「膀胱平滑筋の伸展促進作用を有する」という。

## 【0029】

本発明に用いられるペプチドのC末端は、アミド化されていても、されていなくてもよい。「C末端のアミド化」とは、ペプチドの修飾反応の1つをいい、ペプチドのC末端アミノ酸のCOOH基が、CONH<sub>2</sub>の形態になることをいう。生体内で作動する多くの生理活性ペプチドは、はじめ分子量のより大きな前駆体タンパク質として生合成され、これが細胞内移行の過程で、C末端アミド化のよ

うな修飾反応を受けて成熟する。アミド化は、C末端アミド化酵素が、前駆体タンパク質に作用することによって、行われる。前駆体タンパク質においては、アミド化される残基のC末端側には常にGly残基が存在し、さらにそのC末端側に、例えばLys-ArgあるいはArg-Argなどの塩基性アミノ酸配列対が続いていることが多い（水野、生化学第61巻、第12号、1435～1461頁（1989））。

## 【0030】

## II. 膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するアドレノメデュリン

本発明においては、アドレノメデュリンは、膀胱平滑筋の伸展促進用組成物の有効成分として利用される。アドレノメデュリンは、天然の供給源から単離されたもの、組換えDNA技術を使用して産生したもの、または化学合成したものであり得る。

## 【0031】

アドレノメデュリンを天然の供給源から単離する場合、例えば、以下のようにして精製し得る。アドレノメデュリンは、例えばまず、ヒト褐色細胞腫を破壊して得られる粗抽出物を、各種クロマトグラフィーにかけることによって精製され得る。その際、血小板cAMPの活性の上昇をモニターすることによって、目的のアドレノメデュリンを含むフラクションを得ることができる。アドレノメデュリンの単離および精製方法については、特開平7-196693号公報に記載される。

## 【0032】

アドレノメデュリンを組換えDNA技術を使用して産生する場合、目的のペプチドをコードするDNA配列が、種々の組換え系を用いて発現される。発現ベクターの構築および適切なDNA配列を有する形質転換体の作製は、当該技術分野で公知の方法によって実施される。発現は、原核生物系または真核生物系で実施され得る。

## 【0033】

原核生物宿主としては、E. coli、バチルス属菌、およびその他のバクテリアが用いられる。そのような原核生物には、複製部位と宿主に適合する制御配

列とを含むプラスミドベクターが用いられる。例えば、E. coli は、典型的には、E. coli 由来のプラスミドである、pBR322 の誘導体を用いて形質転換される。ここでの制御配列とは、転写開始のためのプロモーター、必要に応じてオペレーター、およびリボソーム結合部位配列を含むと定義される。この制御配列には、 $\beta$ -ラクタマーゼおよびラクトースプロモーター系 (Chang ら、Nature (1977) 198, 1056)、トリプトファンプロモーター系 (Goeddel ら、Nucleic Acids Res. (1980) 8:4057)、および  $\lambda$  由来の  $P_L$  プロモーターおよび N 遺伝子リボソーム結合部位 (Shimatake, Nature (1981) 292:128) のような一般的に用いられているプロモーターが包含される。

## 【0034】

真核生物宿主としては、例えば酵母が用いられる。このような真核生物には、複製部位と宿主に適合する制御配列とを含むプラスミドベクターが用いられる。例えば、酵母は、pYEUra3 (Clontech) を用いて形質転換される。その他に、酵母宿主で有用なプロモーターのクラスには、例えば糖分解酵素を合成するためのプロモーターが包含される。それには、3-ホスホグリセレートキナーゼのためのプロモーター (Hitzeman ら、J. Biol. Chem. (1980) 255:2073) が含まれる。他のプロモーターには、エノラーゼ遺伝子由来のもの、または YEpl3 から得られた Leu2 遺伝子由来のものが包含される。

## 【0035】

適切な哺乳類プロモーターには、メタロチオネイン、SV40 由来の初期または後期プロモーター、またはポリオーマウイルス、アデノウイルス II、ウシ乳頭腫ウイルスまたはトリ肉腫ウイルス由来のプロモーターのような他のウイルスプロモーターが包含される。

## 【0036】

発現ベクターを適当な宿主細胞に導入することによって形質転換体を得られる。この形質転換体を適当な条件で培養することにより、所望のアドレノメデュリンを得ることができる。

## 【0037】

アドレノメデュリンの化学合成は、当該技術分野で公知の方法で行われ得る。例えば、ペプチド合成機による固相法で合成され得る。C末端がアミド化されているペプチドは、ベンズヒドリルアミンレジンを用いて、ペプチド合成機にてC末端アミノ酸から順次N末端アミノ酸まで標準的なDCC/HOBtで縮合させ、得られたペプチドレジンから標準的な開裂法（トリフルオロメタンスルホン酸法）で、目的とするペプチドを切り出して、作製し得る。

## 【0038】

C末端がアミド化されたアドレノメデュリンを得るためには、宿主内で発現させて得られたペプチドのC末端のカルボキシル基を、化学的にアミド化するか、または目的とするアミノ酸配列のC末端にGlyが付加したペプチドを調製し、これに前述のC末端アミド化酵素を作用させてアミド化すればよい。

## 【0039】

あるいは、アドレノメデュリンのC末端にGlyが付加したペプチドは、前述の通り、生体内のC末端アミド化酵素の作用によってC末端がアミド化され得る。

## 【0040】

ジスルフィド結合は、例えば、空気酸化または適当な酸化剤でペプチドを酸化することにより形成させ得る。ジスルフィド結合の $-CH_2-CH_2-$ 結合への置換は、周知の方法（O. Kellerら、Helv. Chim. Acta (1974) 57:1253）により行い得る。一般に、ジスルフィド結合を $-CH_2-CH_2-$ 結合に置換することにより、ジスルフィド結合の開裂がなくなり、タンパク質が安定化する。

## 【0041】

以上のようにして得られたアドレノメデュリンが膀胱平滑筋の伸展促進作用を有することは、当該分野で公知の、膀胱平滑筋の伸展促進作用についてのアッセイ方法を用いて行われ得る。アッセイ方法の例としては、任意の動物から摘出された膀胱を用いる方法、麻酔下に膀胱内圧の測定を行う方法などが挙げられる。ラットから摘出された膀胱を用いる場合、例えば、以下の条件で膀胱平滑筋の伸

展促進作用をアッセイし得る：ラットから膀胱を摘出し、これをいくつかに切断することにより膀胱切片を得る。得られた膀胱切片を、タイロート液などの緩衝液中に浸漬しながら、アイソメトリックトランスデューサーおよびアイソトニックトランスデューサーなどの測定装置を用いて、膀胱の伸展または収縮を継続的に調べる。被験ペプチドの存在下および非存在下で膀胱を伸展させて、膀胱の伸展を比較することにより、ペプチドの膀胱平滑筋の伸展促進作用が判断される。

【0042】

III. 膀胱平滑筋の伸展促進用組成物の調製

本発明の組成物は、有効量のアドレノメデュリンに加えて、当業者に公知の任意の賦形剤を含有し得る。賦形剤の例としては、乳糖、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウム、ミョウバンなどが挙げられる。

【0043】

本発明の組成物は、当該分野で公知の方法に従って調製される。

【0044】

本発明の組成物は、任意の形状であり得る。本発明の組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤のような固体；または水溶液および懸濁液のような液体であり得る。本発明の組成物を錠剤として経口投与する場合、通常、乳糖、コーンスターチ、およびステアリン酸マグネシウムのような賦形剤が使用され得る。本発明の組成物をカプセル剤として経口投与する場合、通常、乳糖および乾燥コーンスターチのような賦形剤が使用され得る。水性懸濁液として経口投与するためには、アドレノメデュリンを乳濁液または懸濁液と組み合わせて使用し得る。水性懸濁液は、必要に応じて、甘味剤および香料を含有し得る。本発明の組成物を筋肉内、腹腔内、皮下、および静脈内注射する場合は、滅菌した溶液にアドレノメデュリンを溶解させて緩衝液を調製し、pHを適切な値に調節する。本発明の組成物を静脈内投与する場合は、組成物は等張であることが好ましい。

【0045】

IV. 膀胱平滑筋の伸展促進用組成物の投与

本発明の組成物は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing社、Easton、P

Aに記載されているような従来のペプチドの処方物の形で投与され得る。例えば、本発明の組成物は、経口投与；静脈投与、筋肉注射、腹腔内注射、および皮下注射のような非経口投与により投与され得る。これらのペプチドは、膀胱内注入によっても投与され得る。

【0046】

本発明の組成物を、ヒトの被験体に投与する場合、1日あたりの用量は、通常、患者の症状、重篤度、感受性に対する個体差、体重、年齢などを考慮して、当業者によって適切に決定され得る。本発明の組成物は、1日1回投与されてもよいし、1日数回に分けて投与されてもよい。

【0047】

【実施例】

以下、本発明の膀胱平滑筋の伸展促進薬としてのアドレノメデュリンの作用についてさらに具体的に説明する。本発明は以下の実施例によって限定されるものではない。本実施例で用いたアドレノメデュリンは、配列番号6の1位のTyrから50位のTyrまでのアミノ酸配列からなる、合成ペプチドである（Peptide Institute, Inc. より入手）。

【0048】

（実施例1：雄ラット膀胱の伸展に対するアドレノメデュリンの効果）

8～16週齢の雄ラットの頭部を強打することにより、屠殺した。次いでこのラットを断頭し、瀉血し、そして膀胱を摘出した。摘出した膀胱を、4つの部分に切断することにより、膀胱切片を得た（図1）。

【0049】

アドレノメデュリンのラット膀胱に対する影響を、アイソトニックトランスデューサーTD-112S（日本光電社製）を1g張力で用いて膀胱切片の収縮を測定することにより調べた。

【0050】

まず、膀胱切片を、100nM アドレノメデュリンを含む（実験区）かまたは含まない（コントロール区）、30mlのタイロッド溶液（Tyrode's solution）中に浸したまま、アイソメトリックトランスデューサーに

1 gの張力をかけて取り付け、膀胱の弛緩を継続的に測定した。タイロッド溶液の組成は、以下の通りである：139 mM NaCl、2.7 mM KCl、11.9 mM NaHCO<sub>3</sub>、2.6 mM MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O、0.4 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O、1.7 mM CaCl<sub>2</sub>、および5.5 mMグルコース；pH7.4）。

#### 【0051】

実験を5回繰り返した。結果を、図2に示す。白丸はコントロール区の平均値を示し、そして黒丸は実験区の結果を示す。それぞれの点の上下の棒線は、二因子分散分析標準偏差を示す。縦軸は弛緩の長さ（mm）を、横軸は時間（分）を示す。

#### 【0052】

図2に示されるように、アドレノメデュリンの存在下で張力をかけて膀胱を伸展させると、非存在下の場合と比較して膀胱壁がよく伸展するという結果が得られた。通常、蓄尿期の膀胱は、膀胱内にたまる尿によって伸展され、この伸展によって膀胱内圧の上昇が防がれ、一定の低い値に保たれる。膀胱が膨張しやすいことを、コンプライアンスが高いという。本実施例の結果から、アドレノメデュリンは、蓄尿期の膀胱を、よりコンプライアンスの高い状態に保ち、膀胱容積を増大させることが示された。

#### 【0053】

（実施例2：雄ラット膀胱の静止張力およびアセチルコリンによる収縮に対するアドレノメデュリンの効果）

実施例1と同様に膀胱切片を調製し、タイロッド溶液中でアイソメトリックトランスデューサーFDピックアップ TB611T（日本光電社製）にとり付け、膀胱の収縮を継続的に測定した。まず、タイロッド溶液中に30 nM～1 mMのアセチルコリンを添加した。これにより、膀胱の収縮が引き起こされた（図3）。図3の縦軸は張力（単位：g）を、横軸は時間を示す。アセチルコリンにより誘導された収縮を確認後、洗浄によりアセチルコリンを洗い流し、その後、アドレノメデュリンを100 nM添加した。この結果、膀胱に収縮は起きなかった。次いで、30 nM～1 mMのアセチルコリンを添加した。これにより、膀胱の



再収縮が起きた。アドレノメデュリンの添加前にアセチルコリン単独で誘導された収縮と、アドレノメデュリンの存在下でアセチルコリンにより誘導された収縮とに、有意差はなかった。

【0054】

従って、試験されたアドレノメデュリンは、膀胱の静止張力には影響せず、またアセチルコリンによる収縮を抑止する効果は示さなかった。

【0055】

【発明の効果】

本発明により、アドレノメデュリンを含有する、膀胱平滑筋の伸展促進用組成物が提供される。このような組成物は、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、および溢流性尿失禁からなる群より選択される排尿障害を改善するために有用である。

【0056】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Shionogi & Co., Ltd

<120> Composition for promoting passive dilation of the smooth muscle at urinary bladder

<130> J199137130

<140>

<141>

<160> 6

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 1457

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (165)..(719)

<220>

<221> mat peptide

<222> (447)..(602)

<400> 1

ggcagcagct ggatagaaca gctcaagcct tgccacttcg ggcttctcac tgcagctggg 60

cttggaattc ggagttttgc cattgccagt gggacgtctg agactttctc cttcaagtac 120

ttggcagatc actctcttag cagggctctg gcttcgcagc cggg atg aag ctg gtt 176

Met Lys Leu Val

tcc gtc gcc ctg atg tac ctg ggt tcg ctc gcc ttc cta ggc gct gac 224

Ser Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe Leu Gly Ala Asp

-90

-85

-80

-75

acc gct cgg ttg gat gtc gcg tcg gag ttt cga aag aag tgg aat aag 272

Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys

-70

-65

-60

tgg gct ctg agt cgt ggg aag agg gaa ctg cgg atg tcc agc agc tac 320

Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Met Ser Ser Ser Tyr

-55

-50

-45

ccc acc ggg ctc gct gac gtg aag gcc ggg cct gcc cag acc ctt att 368

Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys Ala Gly Pro Ala Gln Thr Leu Ile

-40

-35

-30

cgg ccc cag gac atg aag ggt gcc tct cga agc ccc gaa gac agc agt 416

Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala Ser Arg Ser Pro Glu Asp Ser Ser

-25

-20

-15

ccg gat gcc gcc cgc atc cga gtc aag cgc tac cgc cag agc atg aac 464

Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg Gln Ser Met Asn

-10

-5

-1 1

5

aac ttc cag ggc ctc cgg agc ttt ggc tgc cgc ttc ggg acg tgc acg 512

Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys Thr

10

15

20

gtg cag aag ctg gca cac cag atc tac cag ttc aca gat aag gac aag 560

Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp Lys

25

30

35

gac aac gtc gcc ccc agg agc aag atc agc ccc cag ggc tac ggc cgc 608

Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr Gly Arg

40

45

50

cgg cgc cgg cgc tcc ctg ccc gag gcc ggc ccg ggt cgg act ctg gtg 656

Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pr Glu Ala Gly Pro Gly Arg Thr Leu Val

55

60

65

70

tct tct aag cca caa gca cac ggg gct cca gcc ccc ccg agt gga agt 704  
 Ser Ser Lys Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Pro Pro Ser Gly Ser  
 75 80 85

gct ccc cac ttt ctt taggatttag gcgcccattg tacaaggaat agtcgcgcaa 759  
 Ala Pro His Phe Leu  
 90

gcatcccgct ggtgcctccc gggacgaagg acttcccagc cggtgtgggg accgggctct 819

gacagccctg cggagaccct gattccggga ggcaccgtcc ggccggcgagc tctggctttg 879

caagggccccc tccttctggg ggcttcgctt ccttagcctt gctcagggtc aagtgcacca 939

gggggcgggg tgcagaagaa tccgagtgtt tgccaggctt aaggagagga gaaactgaga 999

aatgaatgct gagacccccg gagcagggtt ctgagccaca gccgtgctcg cccacaaact 1059

gatttctcac ggcgtgtcac cccaccaggc cgcaagcctc actattactt gaactttcca 1119

aaacctaag aggaaaagtg caatgcgtgt tgtacataca gaggttaacta tcaatattta 1179

agtttgttgc tgtcaagatt ttttttgtaa cttcaaatat agagatattt ttgtacgtta 1239

tatattgtat taagggcatt ttaaaagcaa ttatattgtc ctcccctatt ttaagacgtg 1299

aatgtctcag cgagggtgtaa agttgttcgc cgcgtggaat gtgagtgtgt ttgtgtgcat 1359

gaaagagaaa gactgattac ctctgtgtg gaagaaggaa acaccgagtc tctgtataat 1419

ctatttacat aaaatgggtg atatgcgaac agcaaacc

1457

<210> 2

<211> 185

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Lys Leu Val Ser Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe

-90

-85

-80

Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys

-75

-70

-65

Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Met

-60

-55

-50

Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys Ala Gly Pro Ala

-45

-40

-35

Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala Ser Arg Ser Pro

-30

-25

-20

-15

Glu Asp Ser Ser Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg

-10

-5

-1 1

Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe  
5 10 15

Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr  
20 25 30

Asp Lys Asp Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln  
35 40 45 50

Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Ala Gly Pro Gly  
55 60 65

Arg Thr Leu Val Ser Ser Lys Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Pro  
70 75 80

Pr Ser Gly Ser Ala Pro His Phe Leu  
85 90

<210> 3

<211> 1493

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<220>

<221> CDS

<222> (148)..(711)

<220>

<221> mat peptide

<222> (430)..(585)

<400> 3

gcggaacagc tcgagccttg ccacctctag tttcttacca cagcttggac gtcgggggttt 60

tgccactgcc agaggggacgt ctacagacttc atcttcccaa atcttggcag atcaccccct 120

tagcagggtc tgcacatctc agccggg atg aag ctg gtt ccc gta gcc ctc atg 174

Met Lys Leu Val Pro Val Ala Leu Met

-90

tac ctg ggc tcg ctc gcc ttc ctg ggc gct gac aca gct cgg ctc gac 222

Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp

-85

-80

-75

-70

gtg gcg gca gag ttc cga aag aaa tgg aat aag tgg gct cta agt cgt 270

Val Ala Ala Glu Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg

-65

-60

-55

gga aaa aga gaa ctt cgg ctg tcc agc agc tac ccc acc ggg atc gcc 318

Gly Lys Arg Glu Leu Arg Leu Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Ile Ala

-50

-45

-40

gac ttg aag gcc ggg cct gcc cag act gtc att cgg ccc cag gat gtg 366

Asp Leu Lys Ala Gly Pr Ala Gln Thr Val Ile Arg Pro Gln Asp Val

-35

-30

-25

aag ggc tcc tct cgc agc ccc cag gcc agc att ccg gat gca gcc cgc 414  
 Lys Gly Ser Ser Arg Ser Pro Gln Ala Ser Ile Pro Asp Ala Ala Arg  
 -20 -15 -10

atc cga gtc aag cgc tac cgc cag agt atg aac aac ttc cag ggc ctg 462  
 Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu  
 -5 -1 1 5 10

cgg agc ttc ggc tgt cgc ttt ggg acg tgc acc gtg cag aag ctg gcg 510  
 Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala  
 15 20 25

cac cag atc tac cag ttc acg gac aaa gac aag gac ggc gtc gcc ccc 558  
 His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp Lys Asp Gly Val Ala Pro  
 30 35 40

cgg agc aag atc agc ccc cag ggc tac ggc cgc cgg cgc cga cgc tct 606  
 Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Ser  
 45 50 55

ctg ccc gaa gcc agc ctg ggc cgg act ctg agg tcc cag gag cca cag 654  
 Leu Pro Glu Ala Ser Leu Gly Arg Thr Leu Arg Ser Gln Glu Pro Gln  
 60 65 70 75

gcg cac ggg gcc ccg gcc tcc ccg gcg cat caa gtg ctc gcc act ctc 702  
 Ala His Gly Ala Pro Ala Ser Pro Ala His Gln Val Leu Ala Thr Leu  
 80 85 90

ttt agg att taggcgccta ctgtggcagc agcgaacagt cgcgcattgca 751



Phe Arg Ile

tcatgccggc gcttcctggg gcggggggct tcccggagcc gagccctca gcggctgggg 811  
 cccgggcaga gacagcattg agagaccgag agtccgggag gcacagacca gcggcgagcc 871  
 ctgcattttc aggaacccgt cctgcttggg ggcagtgttc tcttcggctt aatccagccc 931  
 ggggtcccgg gtgggggtgg aggggtgcaga ggaatccaaa ggagtgtcat ctgccaggct 991  
 cacggagagg agaaactgcg aagtaaagtc ttagaccccc aggggcaagg gtctgagcca 1051  
 ctgccgtgcc gccacaaaac tgatttctga aggggaataa cccaacagg gcgcaagcct 1111  
 cactattact tgaactttcc aaaacctaga gaggaaaagt gcaatgtatg ttgtatataa 1171  
 agaggtaact atcaatattt aagtttggtg ctgtcaagat tttttttgt aacttcaa 1231  
 atagagatat tttgtacgt tatatattgt attaagggca ttttaaaaca attgtattgt 1291  
 tccctcccc tctattttaa tatgtgaatg tctcagcgag gtgtaacatt gtttgctgcg 1351  
 cgaaatgtga gagtgtgtgt gtgtgtgtgc gtgaaagaga gtctggatgc ctcttgggga 1411  
 agaagaaaac accatatctg tataatctat ttacataaaa tgggtgatag gcgaagtagc 1471  
 aaaccaataa actgtctcaa tg 1493

<210> 4

<211> 188

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 4

Met Lys Leu Val Pro Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe  
-90 -85 -80

Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ala Glu Phe Arg Lys  
-75 -70 -65

Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Leu  
-60 -55 -50

Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Ile Ala Asp Leu Lys Ala Gly Pro Ala  
-45 -40 -35

Gln Thr Val Ile Arg Pro Gln Asp Val Lys Gly Ser Ser Arg Ser Pro  
-30 -25 -20 -15

Gln Ala Ser Ile Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg  
-10 -5 -1 1

Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe  
5 10 15

Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr  
20 25 30

Asp Lys Asp Lys Asp Gly Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pr Gln  
35 40 45 50

Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Ala Ser Leu Gly  
55 60 65

Arg Thr Leu Arg Ser Gln Glu Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Ser  
70 75 80

Pro Ala His Gln Val Leu Ala Thr Leu Phe Arg Ile  
85 90

<210> 5

<211> 1376

<212> DNA

<213> *Rattus norvegicus*

<220>

<221> CDS

<222> (154)..(708)

<220>

<221> mat peptide

<222> (433)..(582)

<400> 5

tccagccttt accgctcctg gtttctcggc ttctcatcgc agtcagtctt ggactttgcg 60

ggttttgccg ctgtcagaag gacgtctcgg actttctgct tcaagtgcct gacaactcac 120

cctttcagca gggatatcgga gcatcgctac aga atg aag ctg gtt tcc atc gcc 174

Met Lys Leu Val Ser Ile Ala

-90

ctg atg tta ttg ggt tcg ctc gcc gtt ctc ggc gcg gac acc gca cgg 222

Leu Met Leu Leu Gly Ser Leu Ala Val Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg

-85

-80

-75

ctc gac act tcc tcg cag ttc cga aag aag tgg aat aag tgg gcg cta 270

Leu Asp Thr Ser Ser Gln Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu

-70

-65

-60

-55

agt cgt ggg aag agg gaa cta caa gcg tcc agc agc tac cct acg ggg 318

Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Gln Ala Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly

-50

-45

-40

ctc gtt gat gag aag aca gtc ccg acc cag act ctt ggg ctc cag gac 366

Leu Val Asp Glu Lys Thr Val Pro Thr Gln Thr Leu Gly Leu Gln Asp

-35

-30

-25

aag cag agc acg tct agc acc cca caa gcc agc act cag agc aca gcc 414

Lys Gln Ser Thr Ser Ser Thr Pro Gln Ala Ser Thr Gln Ser Thr Ala

-20

-15

-10

cac att cga gtc aaa cgc tac cgc cag agc atg aac cag ggg tcc cgc 462

His Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg Gln Ser Met Asn Gln Gly Ser Arg

-5                      -1    1                      5                      10

agc act gga tgc cgc ttt ggg acc tgc aca atg cag aaa ctg gct cac 510

Ser Thr Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys Thr Met Gln Lys Leu Ala His

15                      20                      25

cag atc tac cag ttt aca gac aaa gac aag gac ggc atg gcc ccc aga 558

Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp Lys Asp Gly Met Ala Pro Arg

30                      35                      40

aac aag atc agc cct caa ggc tat ggc cgc cgg cgc cgg cgt tcc ctg 606

Asn Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Ser Leu

45                      50                      55

cca gag gtc ctc cga gcc cgg act gtg gag tcc tcc cag gag cag aca 654

Pro Glu Val Leu Arg Ala Arg Thr Val Glu Ser Ser Gln Glu Gln Thr

60                      65                      70

cac tca gct cca gcc tcc ccg gcg cac caa gac atc tcc aga gtc tct 702

His Ser Ala Pro Ala Ser Pro Ala His Gln Asp Ile Ser Arg Val Ser

75                      80                      85                      90

agg tta taggtgcggg tggcagcatt gaacagtcgg gcgagtatcc cattggcgcc 758

Arg Leu

tgcggaatca gagagcttcg caccctgagc ggactgagac aatcttgcag agatctgcct 818

ggctgcccct aggggaggca gaggaaccca agatcaagcc aggctcacgt cagaaaccga 878

gaattacagg ctgatactct ctccgggcag gggctctgagc cactgccttg cccgctcata 938  
aactggtttt ctacaggggc atacggctca ttacttactt gaactttcca aaacctagcg 998  
aggaaaagtg caatgcttgt tatacagcca aaggtaacta tcatatttaa gtttgttgat 1058  
gtcaagaggt tttttttttt gtaacttcaa atatatagaa atatttttgt acgttatata 1118  
ttgtattaag ggcattttta agcgattata ttgtcacctt cccctatttt aagaagtga 1178  
tgtctcagca aggtgtaagg ttgtttggtt ccgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 1238  
gtgtgtgtgt gtgtgtgtaa ggtggagagc gcctgattac cgcctgtgga tgaagaaaaa 1298  
acattgtgtc ttctataatc tatttacata aaatatgtga tctgggaaaa agcaaaccaa 1358  
taaactgtct caatgctg 1376

<210> 6

<211> 185

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 6

Met Lys Leu Val Ser Ile Ala Leu Met Leu Leu Gly Ser Leu Ala Val

-90

-85

-80

Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp Thr Ser Ser Gln Phe Arg Lys

-75

-70

-65

Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Gln Ala

-60

-55

-50

Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Val Asp Glu Lys Thr Val Pro Thr

-45

-40

-35

-30

Gln Thr Leu Gly Leu Gln Asp Lys Gln Ser Thr Ser Ser Thr Pro Gln

-25

-20

-15

Ala Ser Thr Gln Ser Thr Ala His Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg Gln

-10

-5

-1 1

Ser Met Asn Gln Gly Ser Arg Ser Thr Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys

5

10

15

Thr Met Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp

20

25

30

35

Lys Asp Gly Met Ala Pro Arg Asn Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr Gly

40

45

50

Arg Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Val Leu Arg Ala Arg Thr Val

55

60

65

Glu Ser Ser Gln Glu Gln Thr His Ser Ala Pro Ala Ser Pro Ala His

70

75

80

Gln Asp Ile Ser Arg Val Ser Arg Leu

85

90

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、膀胱の切断方法を示す模式図である。図 1 (a) の実線部分で膀胱の端を切り落とし、点線にそって膀胱を切り開いた。切り開いた膀胱から、図 1 (b) に示す 3 本の実線にそって 4 枚の膀胱切片を得た。

【図 2】 1 g 張力での膀胱の伸展に対するアドレノメデュリンの効果について測定した結果を示すグラフである。白丸はコントロールを、黒丸はアドレノメデュリンを添加した場合を示す。

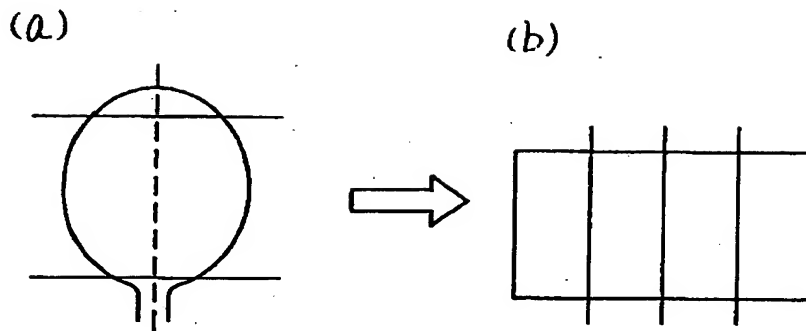
【図 3】 アセチルコリンによる膀胱の収縮に対するアドレノメデュリンの効果について測定した結果を示すグラフである。

【図 4】 ヒト褐色細胞腫由来のアドレノメデュリンのアミノ酸配列を示す図である。RE 1 から RE 6 は、このアミノ酸配列をアルギニルエンドペプチダーゼで切断した場合に生成される断片を示す。

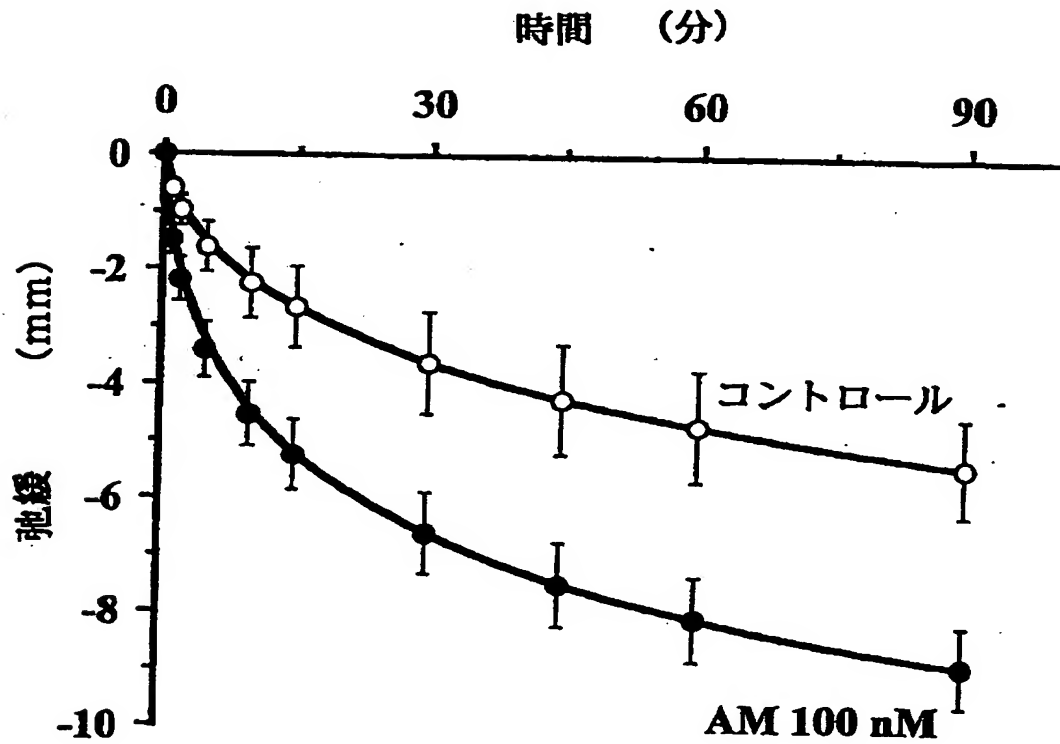


【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】

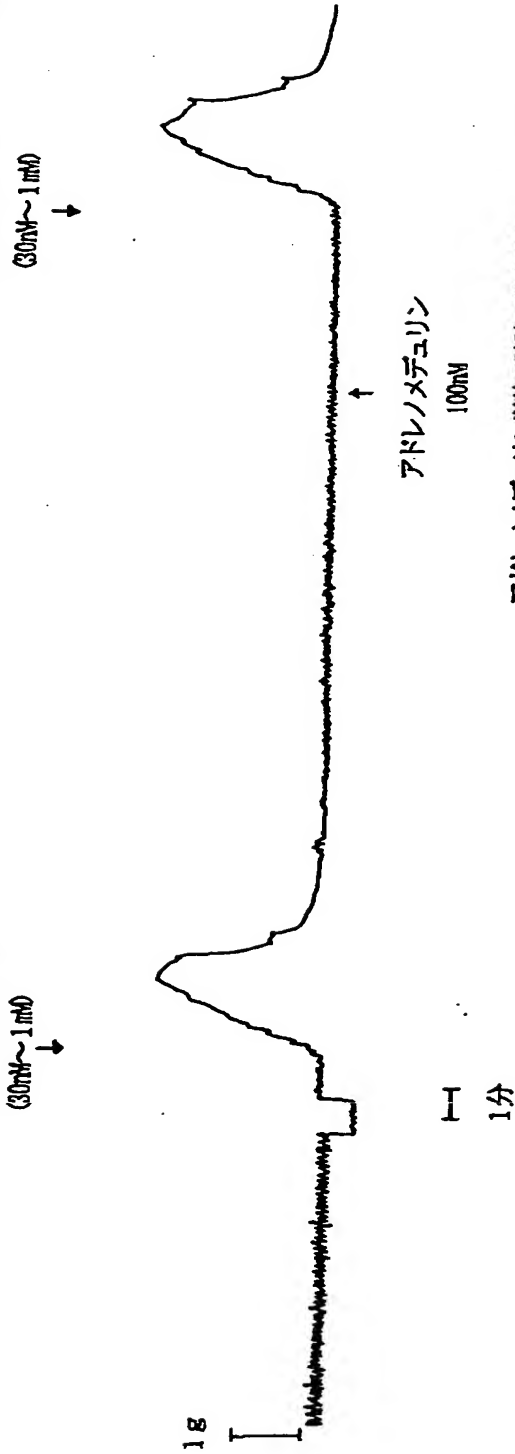


【図 3】

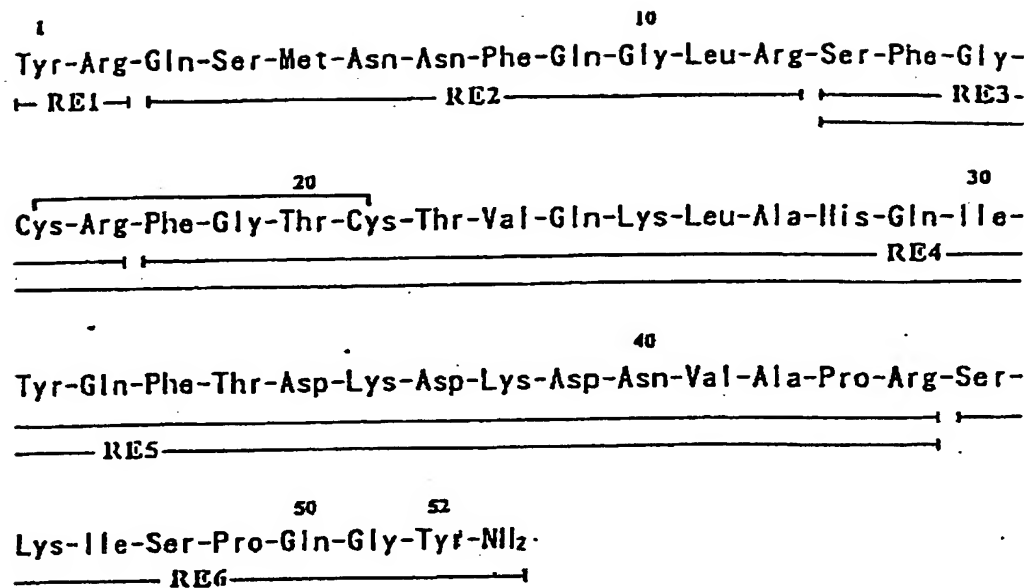
\*アセチルコリンの添加による収縮は、アドレノメデュリンの存在により有意な影響を受けない。

アドレノメデュリン100nM存在下でのアセチルコリンによる収縮

アセチルコリンによる収縮



【図4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 膀胱平滑筋の伸展を促進する新規な薬剤を提供すること。

【解決手段】 アドレノメデュリンを含有する、膀胱平滑筋の伸展促進用組成物。本発明の組成物は、排尿障害を改善するために用いられ得る。排尿障害は、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、および溢流性尿失禁からなる群より選択される尿失禁であり得る。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001926]

1. 変更年月日	1990年 8月23日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
氏 名	塩野義製薬株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**